

## 論文内容の要旨及び審査結果の要旨

受付番号 医博甲第 2398 号 氏名 Zeng Sha Sha

論文審査担当者 主査 中沼 安二

副査 平尾 敦

大井 章史



### 学位請求論文

題 名 転写因子 SALL4 は EpCAM 陽性肝細胞癌の幹細胞性を制御する

掲載雑誌名 Journal of Hepatology in press

平成 26 年 1 月 掲載予定

【背景】 近年、肝細胞癌は遺伝子発現パターンから成熟肝細胞様のサブタイプと幹細胞様のサブタイプに分けられ、悪性度や外科切除後の予後が異なることが示されている。本研究で我々はこの異なるサブタイプで認められる遺伝子発現プログラムの違いにつき転写因子解析を行い、活性化が認められる転写因子について肝細胞癌の悪性度に果たす役割を検討した。

【方法】 肝細胞癌 238 例のマイクロアレイデータを用いて成熟肝細胞様および幹細胞様サブタイプで活性が異なる転写因子を同定、144 例のホルマリン固定標本および 61 例の新鮮凍結標本を用いて、蛋白、遺伝子発現を免疫組織化学ならびに RT-PCR で解析した。特定の遺伝子については培養細胞を用いて過剰発現もしくは RNA 干渉による発現抑制を行い、機能解析を行った。

【結果】 マイクロアレイデータを用いた転写因子解析の結果から、幹細胞様サブタイプでは転写因子 SALL4 が高発現していることが示唆された。SALL4 は ES 細胞や造血幹細胞で発現が確認されているが、肝細胞癌における発現は不明であったため免疫組織化学を施行、144 例中 43 例で発現を確認、SALL4 陽性肝癌では外科切除術後早期再発が認められた。臨床背景として SALL4 陽性肝癌は HBV 感染、AFP 高値、肝幹細胞マーカーである EpCAM と CK19 の発現と統計学的に有意な関連を認めた。培養細胞でも SALL4 の発現は EpCAM 陽性細胞においてのみ認められ、SALL4 の過剰発現は CK19, EpCAM, CD44 の遺伝子発現を誘導し、細胞浸潤能力やスフェロイド形成能力の亢進を促した。一方 SALL4 発現抑制は EpCAM や CD44 の遺伝子発現および細胞浸潤能力、スフェロイド形成能力を抑制した。さらに、SALL4 が NuRD 複合体を介した HDAC 活性の制御を行っていることから SALL4 陽性培養細胞で HDAC 活性を検討、SALL4 陰性細胞に比し HDAC 活性の亢進が認められた。さらに HDAC 阻害剤は SALL4 陽性細胞に対して特異的に細胞増殖抑制効果を示し、SALL4 の遺伝子、蛋白発現も抑制した。

【結語】 転写因子 SALL4 は幹細胞様の肝細胞癌サブタイプで発現する重要なバイオマーカーであり、かつ重要な治療標的と考えられた。

### 審査結果

本論文では幹細胞性を維持する転写因子 SALL4 が肝癌の一部に発現していることを明らかにし、かつこのサブタイプでは HDAC 阻害剤が有効な治療法の一つであることを示唆している点で重要な知見と考えられる。